

DOCKET NO.: 258082US0PCT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Mario PINZA

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HERewith

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/EP03/04044

INTERNATIONAL FILING DATE: April 16, 2003

FOR: DICLOFENAC-BASED COMPOSITION FOR THE TOPICAL TREATMENT OF
OROPHARYNGEAL CAVITY DISORDERS

REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION

Commissioner for Patents
Alexandria, Virginia 22313

Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that
the applicant claims as priority:

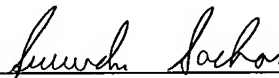
COUNTRY
Italy

APPLICATION NO
MI2002A 000986

DAY/MONTH/YEAR
10 May 2002

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the
International Bureau in PCT Application No. PCT/EP03/04044. Receipt of the certified
copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been
acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618
Surinder Sachar
Registration No. 34,423

Customer Number

22850

(703) 413-3000
Fax No. (703) 413-2220
(OSMMN 08/03)



#2

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: **Invenzione Industriale**

N. MI2002 A 000986



*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Roma, li 10 2002

IL DIRIGENTE

[Signature]

10.33 Euro

BEST AVAILABLE COPY

AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO A

A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione **AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A.**
Residenza **ROMA** codice **012586**

2) Denominazione _____
Residenza _____ codice _____

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome **MARCHI Massimo ed altri** cod. fiscale _____
denominazione studio di appartenenza **MARCHI & PARTNERS S.R.L.**
via **Pirelli** n. **19** città **MILANO** cap **20124** (prov) **MI**

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario **vedi sopra**

via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/sci) **A61K** gruppo/sottogruppo **9/08**

"Composizione a base di diclofenac per il trattamento topico di affezioni del cavo orofaringeo"

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA ____/____/____

N° PROTOCOLLO _____

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) **PINZA Mario** 3) _____
2) _____ 4) _____

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato
S/R

1) _____
2) _____

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data N° Protocollo

____/____/____
____/____/____

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICROORGANISMI, denominazione _____

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) **12** **PROV** n. pag. **08** riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)
Doc. 2) **10** **PROV** n. tav. _____ disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)
Doc. 3) **10** **XS** lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale
Doc. 4) **10** **RIS** designazione inventore
Doc. 5) **10** **RIS** documenti di priorità con traduzione in italiano
Doc. 6) **10** **RIS** autorizzazione o atto di cessione
Doc. 7) **10** nominativo completo del richiedente

RISERVE
N° Protocollo
____/____/____
____/____/____
confronta singole priorità
____/____/____

8) attestati di versamento, totale Euro

Novantadue/97 (92,97.=)

obbligatorio

COMPILATO IL **09/05/2002**

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

ip.p. AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCOCONTINUA SI/NO **NO****A.C.R.A.F. S.P.A. - Dr. Massimo MARCHI**DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO **NO**CAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI **MILANO MILANO**codice **15**

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI2002A 000986

Reg. A.

L'anno **DUEMILADUE**del mese di **MAGGIO**Il(I) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda di brevetto per invenzione industriale, depositata in data **09/05/2002** fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraindicato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE **IL RAPPRESENTANTE È PUR INFORMATO DEL CONTENUTO DELLA CIRCOLARE N. 423 DEL 01/02/2002 E EFFETTUA IL DEPOSITO CON RISERVA DI LETTERA DI INCARICO.**

IL DEPOSITANTE

Massimo Marchi

dell'Ufficio

L'UFFICIALE ROGANTE
McCORTONEST

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO P...PALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA MI2002A 000986 REG. ADATA DI DEPOSITO 10/05/2002NUMERO BREVETTO DATA DI RILASCIO 11/11/1111

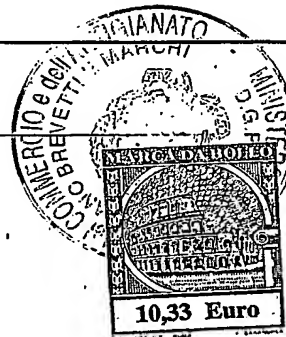
D. TITOLO

"Composizione a base di diclofenac per il trattamento topico di affezioni del cavo orofaringeo"

L. RIASSUNTO

Una composizione per il trattamento topico di affezioni del cavo orofaringeo comprende una soluzione acquosa del sale di diclofenac e trometamina, in cui la quantità di detto sale va dallo 0,1% allo 0,2% (p/p) ed il pH è regolato fra 7 ed 8.

M. DISEGNO



DESCRIZIONE

Della Domanda di Brevetto per Invenzione Industriale dal Titolo:

"Composizione a base di diclofenac per il trattamento topico di affezioni del cavo orofaringeo"

MI 2002 A 0 0 0 9 8 6

a nome : *AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A.*

La presente invenzione riguarda una composizione a base di diclofenac per il trattamento topico di affezioni del cavo orofaringeo.

È noto che il diclofenac [acido 2-(2,6-dicloroanilino)-fenilacetico] è un farmaco, largamente usato, dotato di proprietà antiinfiammatorie, antipiretiche ed analgesiche. Esso viene principalmente somministrato per via sistemica come tale o sotto forma di un suo sale con basi inorganiche od organiche.

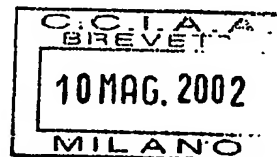
Tuttavia, i suoi sali sono praticamente insolubili in acqua.

L'esempio 2 del brevetto US-4 407 824 descrive la preparazione del sale di diclofenac con la trometamina [tris(idrossimetil)metilammina] ma non ne specifica la solubilità in acqua e non esemplifica alcuna forma farmaceutica contenente il suddetto sale.

Il problema della insolubilità in acqua dei sali del diclofenac è riconosciuto anche da EP-A-0 521 393 che propone di risolverlo mediante il sale di colina. Tale sale è descritto come un composto sorprendentemente solubile in acqua ed adatto, fra l'altro, anche per la preparazione di collutori.

Il sale di colina, tuttavia, presenta i tipici inconvenienti della colina che è ben nota per il suo odore e sapore sgradevoli.

Questi inconvenienti sono particolarmente sfavorevoli nel caso di composizioni per il trattamento topico di affezioni del cavo orofaringeo, come i collu-



tori e gli spray, che devono permanere a contatto con le mucose per un tempo piuttosto lungo per esercitare il loro effetto terapeutico.

Nonostante l'aggiunta di importanti quantità di ingredienti capaci di mascherarne il sapore [0,5% (p/p) di acesulfame e 35% (p/p) di sorbitolo], le composizioni per il trattamento topico di affezioni del cavo orofaringeo a base del sale di diclofenac e colina sono poco palatabili.

Pertanto è ancora molto sentita l'esigenza di una composizione a base di diclofenac di sapore gradevole o, tutt'al più, neutro per il trattamento topico di affezioni del cavo orofaringeo.

Sebbene A. Fini et al. abbiano riportato che la solubilità in acqua del sale di trometamina sarebbe di 0,167 g in 100 ml (European J. Pharm. Sci. 4, 231, 1996), le prove condotte dal presente inventore hanno dimostrato che quantità di diclofenac che vanno da 0,071 a 0,142 g non si sciolgono in 100 ml di acqua neppure in presenza di quantità stechiometriche (da 0,029 a, rispettivamente, 0,058 g) di trometamina (Esempi di Confronto 1 e 2).

Sorprendentemente, è stato ora trovato che le suddette composizioni contenenti da 0,071 a 0,142 g di diclofenac e quantità stechiometriche (da 0,029 a, rispettivamente, 0,058 g) di trometamina in 100 ml di acqua diventano limpide e rimangono tali per lungo tempo, se il loro pH viene portato a 7 - 8 (Esempi 1 e 2).

Altrettanto sorprendentemente, è stato trovato che la palatabilità di tali soluzioni è buona e che è anche molto facile migliorarla mediante quantità modeste di aromi e dolcificanti di carattere convenzionale.

Costituisce quindi un oggetto della presente invenzione una composizione per il trattamento topico di affezioni del cavo orofaringeo caratterizzata dal

fatto di comprendere una soluzione acquosa del sale di diclofenac e trome-
tamina, in cui la quantità di detto sale va dallo 0,1% allo 0,2% (p/p) ed il pH è
regolato fra 7 ed 8.

La concentrazione preferita del sale di diclofenac e trometamina nella
composizione della presente invenzione è dello 0,1% (p/p).

Vantaggiosamente, il suddetto collutorio comprende altri ingredienti di ca-
rattere convenzionale come alcole etilico, alcoli poliossidrilici, complessanti,
conservanti, umettanti, dolcificanti, aromatizzanti, coloranti e simili.

Tipici esempi di tali ingredienti sono:

alcoli poliossidrilici: glicerolo, glicole propilenico e polietilenglicole;

complessanti: sodio edetato;

conservanti: p-idrossibenzoato di metile o di propile, sodio benzoato;

umettanti: gliceril polietilenglicole ricinoleato;

dolcificanti: saccarina sodica, sorbitolo, acesulfame e xilitolo;

gelificanti: copolimero a blocchi di polietilenglicole e polipropilenglicole come,
ad esempio, il poloxamer™ 407;

aromatizzanti: aroma menta, aroma naturale tutti frutti ed aroma granatina;

coloranti: giallo chinolina E 104 e blu patent E 131.

Tipici esempi di affezioni del cavo orofaringeo che traggono beneficio dal
trattamento con la composizione della presente invenzione sono: gengiviti,
glossiti, stomatiti, afte, paradentosi, paradentiti, laringiti, faringiti e mucositi da
radio e chemioterapia. Inoltre, la composizione dell'invenzione è utile nei
trattamenti di postumi di interventi dentistici e/o chirurgici.

Forme di dosaggio preferite della composizione della presente invenzione
sono i collutori e gli spray.

Tali forme di dosaggio possono essere facilmente preparate secondo tecniche che sono note al chimico farmaceutico e comprendono fasi come la miscelazione, la dissoluzione, la sterilizzazione e simili.

Valgano i seguenti esempi ad illustrare l'invenzione senza, tuttavia, limitarla.

Esempio 1

Collutorio A

100 g di Collutorio A contengono:

sale di diclofenac e trometamina*	0,104 g
xilitolo	10,000 g
poloxamer™ 407	0,500 g
benzoato di sodio	0,500
aroma naturale menta	0,500 ml
soluzione acquosa di E 131 (1mg/ml)	0,200 ml
tampone fosfato pH 7,8** q.b. a	100 g
pH	7,6



* pari a 0,074 g di diclofenac acido

** un litro di soluzione in acqua depurata contiene: sodio fosfato bibasico anidro (5,803 g), potassio fosfato monobasico anidro (3,522 g) ed idrossido di sodio 1N (18,70 ml).

Esempio 2

Collutorio B

100 g di Collutorio B hanno la stessa composizione del Collutorio A salvo che:

- contengono anche aroma naturale tutti frutti (0,04 ml) ed aroma naturale granatina (0,02 ml), e che
- in luogo di 0,2 ml di soluzione acquosa di E 131 (1mg/ml), contengono 0,25 ml di soluzione acquosa di E 124 (10mg/ml).

Esempio di Confronto 1

Collutorio C

È stato preparato un collutorio avente la stessa composizione del Collutorio A salvo che, in luogo del tampone fosfato pH 7,8, conteneva acqua depurata.

Esempio di Confronto 2

Collutorio D

È stato preparato un collutorio avente la stessa composizione del Collutorio B salvo che, in luogo del tampone fosfato pH 7,8, conteneva acqua depurata.

Stabilità

I Collutori A e B sono risultati stabili.

Al contrario, nel tempo i Collutori C e D hanno rilasciato, specialmente in frigorifero, un precipitato di diclofenac.

Questo comportamento è risultato del tutto inatteso in quanto i Collutori contengono una quantità di sale di diclofenac e trometamina inferiore al limite di solubilità riportato da Fini et al. (loc. cit.).

RIVENDICAZIONI

1. Una composizione per il trattamento topico di affezioni del cavo orofaringeo, caratterizzata dal fatto di comprendere una soluzione acquosa del sale di diclofenac e trometamina, in cui la quantità di detto sale va dallo 0,1% allo 0,2% (p/p) ed il pH è regolato fra 7 ed 8.
2. Una composizione secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto di contenere lo 0,10% (p/p) del sale di diclofenac e trometamina.
3. Una composizione secondo la rivendicazione 1 o 2, caratterizzata dal fatto di comprendere anche un dolcificante scelto dal gruppo comprendente saccarina sodica, sorbitolo, acésulfame e xilitolo.
4. Una composizione secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni da 1 a 3, caratterizzata dal fatto di comprendere anche un conservante scelto dal gruppo comprendente sodio benzoato e p-idrossibenzoato di metile o di propile.
5. Una composizione secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni da 1 a 4, caratterizzata dal fatto di comprendere anche un gelificante costituito da un copolimero a blocchi di polietilenglicole e polipropilenglicole.
6. Una composizione secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni da 1 a 5, caratterizzata dal fatto di comprendere anche un aroma farmaceuticamente accettabile.
7. Una composizione secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni da 1 a 6, caratterizzata dal fatto di comprendere anche un colorante farmaceuticamente accettabile.
8. Una composizione secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni 1-7, caratterizzata dal fatto di essere indicata nel trattamento di gengiviti,

glossiti, stomatiti, afte, paradentosi, paradentiti, laringiti, faringiti, mucositi
del cavo orale da radio e chemioterapia, e di postumi di interventi dentistici
e/o chirurgici.



Dr. Massimo MARCHI

